

ADENOSINE A3 ANTAGONIST

Publication number: JP11158073 (A)
Publication date: 1999-06-15
Inventor(s): SUGIURA YOSHIHIRO; MIWATARI SELJI; KIMURA HIROYUKI; KANZAKI NAORYUKI
 +
Applicant(s): TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD +
Classification:
 - **international:** A61K31/00; A61K31/505; A61K31/53; A61K31/535; A61P11/00; A61P11/06; A61P17/00; A61P17/04; A61P17/06; A61P29/00; A61P9/00; A61P9/10; C07D251/18; C07D251/50; C07D251/70; C07D403/04; A61K31/00; A61K31/505; A61K31/53; A61K31/535; A61P11/00; A61P17/00; A61P29/00; A61P9/00; C07D251/00; C07D403/00; (IPC-7); A61K31/00; A61K31/505; A61K31/53; A61K31/535; C07D251/18; C07D251/50; C07D251/70; C07D403/04
 - **European:**
Application number: JP19980270755 19980925
Priority number(s): JP19980270755 19980925; JP19970262525 19970926

Abstract of JP 11158073 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject antagonist which shows excellent adenosine A3 antagonistic activity or the like and is useful as a prophylactic and therapeutic agent for ischemic diseases such as cerebral infarction and myocardial infarction by including a specific monocyclic nitrogen-containing heterocyclic compound thereto.
SOLUTION: The objective antagonist is obtained by including a 5-8 membered monocyclic nitrogen-containing heterocyclic compound, preferably a 6 membered ring compound (e.g. pyrimidine, triazine or the like), which is substituted with a (substituted) amino group preferably a group of the formula [R<1> and R<2> are each H, a (substituted) hydroxy, a (substituted) amino or the like], possesses 1-3 substituents preferably selected from oxo, thioxo, a halogen, a (substituted) hydroxy, a (substituted) thiol, a (substituted) amino or the like and contains only two or three nitrogen atoms as the ring constitutive heteroatom. The content of the compound is 0.1-100 wt.% by weight of the whole preparation in this antagonist. When used orally to an adult, the daily dosage of 10-300 mg is preferably administered.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-158073

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月15日

(51) Int. Cl. ⁴	識別記号	F I		
A 6 1 K 31/535		A 6 1 K 31/535		
31/00	6 0 9	31/00	6 0 9 F	
	6 1 1		6 1 1 C	
	6 1 7		6 1 7 E	
			6 1 7 D	
審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 30 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平10-270755	(71) 出願人	090002334 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成10年(1998) 9月25日	(72) 発明者	杉浦 義弘 奈良県奈良市錦織西町2番10 B-505
(31) 優先権主張番号	特願平9-262525	(72) 発明者	見渡 誠司 兵庫県川辺郡磐名川町松屋舎2丁目1番地6 (K-205)
(32) 優先日	平9(1997) 9月26日	(72) 発明者	木村 宏之 大阪府堺市大浜中町1丁2番26号508
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	神崎 直之 大阪府茨木市大正町2番15-203
		(74) 代理人	弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

(54) 【発明の名称】 アデノシンA 3拮抗剤

(57) 【要約】

【課題】 優れたアデノシンA 3拮抗剤を提供する。

【解決手段】 置換されていてもよいアミノ基で置換されており、カン糖構成ヘテロ原子として糖基原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環化合物を含有してなるアデノシンA 3拮抗剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】置換されていてもよいアミノ基で置換されており、かつ環構成ヘテロ原子として窒素原子3個または4個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環化合物を含有してなるアデノシンA3糖塩類。

【請求項2】単環式含窒素複素環が置換されていてもよいアミノ基以外にオキシ基、チオキシ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメチル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭化水素基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい単環式含窒素複素環である請求項1記載の剤。

【請求項3】置換されていてもよいアミノ基が式

【化1】



【式中、R1およびR2はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R1とR2は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよい（但し、R1およびR2のいずれか一方が置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基の場合、他方は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す。）】で表わされる基である請求項1記載の剤。

【請求項4】R1およびR2のいずれか一方が水素原子である請求項3記載の剤。

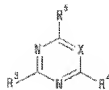
【請求項5】R1およびR2がそれぞれ同一または異なって、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)①ハロゲン原子、②アミノ基または③C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、(5)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀アリール基または(6)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀アリール基を示し（但し、R1およびR2のいずれか一方がアミノ基の場合、他方は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す）、R1およびR2は互いに結合して隣接する窒素原子と共に①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよい炭化水素基を形成していてもよい請求項3記載の剤。

【請求項6】R1およびR2のいずれか一方が水素原子であり、他方が(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)①ハロゲン原子、②アミノ基または③C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、(5)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀アリール基または(6)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀アリール基を示す請求項3記載の剤。

【請求項7】単環式含窒素複素環化合物が6員の単環式含窒素複素環化合物である請求項1記載の剤。

【請求項8】式

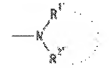
【化2】



【化2】

【式中、R1、R2およびR3のうち少なくとも一つがそれぞれ同一または異なって式

【化3】



【化3】

【式中、R1およびR2はそれぞれ同一または異なって、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)①ハロゲン原子、②アミノ基または③C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、(5)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀アリール基または(6)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀アリール基を示し（但し、R1およびR2のいずれか一方がアミノ基の場合、他方は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す）、R1およびR2は互いに結合して隣接する窒素原子と共に①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよい炭化水素基を形成していてもよい。）で表される基を示し、その他がそれぞれ同一または異なって、(1)水素原子、(2)①ハロゲン原子、(3)①C₁₋₆アルキル基または③C₁₋₆アリール基で置換され

てもよいヒドロキシ基、(4) C_{6-14} アリール基または(5) または6員の複素環基を示し、Xは窒素原子またはメチン基を示す、1で表される化合物またはその塩を含有する請求項1記載の剤。

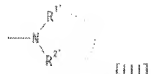
【請求項9】 Xが窒素原子を示し、 R^1 、 R^2 および R^3 がそれぞれ同一または異なって式



[11]

(式中、 R^1 および R^2 は請求項8記載と同意義を示す)で表される基を示す請求項8記載の剤。

【請求項10】 Xが窒素原子を示し、 R^1 、 R^2 および R^3 のいずれか2つがそれぞれ同一または異なって式



[11]

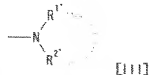
(式中、 R^1 および R^2 は請求項8記載と同意義を示す)で表される基を示し、その他が(1)ハロゲン原子、(2) C_{1-6} アルキル基または(3) C_{6-14} アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(4) C_{6-14} アリール基を示す請求項8記載の剤。

【請求項11】 Xがメチン基を示し、 R^3 が(1)式



[11]

(式中、 R^1 および R^2 は請求項8記載と同意義を示す)で表される基、(2)ハロゲン原子、(3) C_{1-6} アルキル基または(4) C_{6-14} アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(4) C_{6-14} アリール基を示し、 R^1 および R^2 のいずれか1つが式



[11]

(式中、 R^1 および R^2 は請求項8記載と同意義を示す)で表される基を示し、他方が(1)式

[化8]

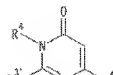


[11]

(式中、 R^1 および R^2 は請求項8記載と同意義を示す)で表される基、(2)ハロゲン原子、(3) C_{1-6} アルキル基または(4) C_{6-14} アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(4) C_{6-14} アリール基を示す請求項8記載の剤。

【請求項12】式

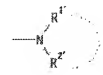
[化9]



[19]

(式中、 R^1 は(1)ハロゲン原子、(2) C_{1-6} アルキル基または(3) C_{6-14} アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(4) C_{6-14} アリール基を示し、 R^2 は(1) C_{1-6} アルキル基、(2)アミノ基、(3) C_{1-6} アルキル基または(4) C_{6-14} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または(2)複素環で置換された C_{1-6} アルキル基を示し、 R^3 は式

【化10】



[11]

(式中、 R^1 および R^2 は請求項8記載と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を含有する請求項1記載の剤。

【請求項13】 脂または心保護剤である請求項1記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は優れたアデノシンA₃拮抗作用などを有し、該アデノシンA₃拮抗作用に基づく様々な疾患(例えば、脳梗塞、心筋梗塞などの虚血性疾患など)の予防・治療剤(例えば、脳または心保護剤など)として有用な新しい8員の塩環式含窒素複素環化合物を含有する剤などに関する。

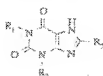
【0002】

【従来の技術】アデノシンは重要な生体構成成分の一つとして、細胞内外で種々の生理機能の発現・維持・調節に重要な働きをしている。例えば、脳機能抑制、血管拡張、心機能低下、腎血管収縮、微小動脈閉塞、インシュリン分泌抑制、リンパ球機能阻害およびレニン産抑制

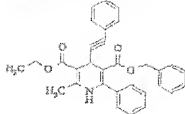
制等1)などの経路および組織において多様な生理作用を表す。これらの作用は、生体内組織の細胞表面に広く分布しているアデノシン受容体(A1, A2a, A2b)を介して発現している[ジェー・ダブリュー・ダリー, ジャーナール・オブ・メディカル・ケミストリー, 25巻, 197頁, (1982年) (J. M. Daly, J. Med. Chem., 25, 197 (1982))], エム・ウィリアムス, アニュアル・レボーツ・イン・メディカル・ケミストリー, 22巻, 1頁 (1987年) (M. Williams, Annu. Rev. Med. Chem., 22, 1 (1987))], エー・ジュー・ブリッジス, アニュアル・レボーツ・イン・メディカル・ケミストリー, 23巻, 41頁 (1988年) (A. J. Bridges, Annu. Rev. Med. Chem., 23, 41 (1988))], アデノシンとその受容体の相互作用の異常による生理作用が病原因となる疾患は、一般的に神経内分泌系、心臓血管系および腎臓系系に起こる。この時、アデノシンとその受容体の相互作用を阻害するアデノシン拮抗剤を用いることは、これらの疾患の治療および予防に有用であると考えられる[エム・ウィリアムス, ファーマコロジー・バイオケミストリー・アンド・ビヘイビア, 29巻, 433頁 (1988年) (M. Williams, Phara. Biochem. & Behavior, 29, 433 (1988))]。近年、新たなアデノシン受容体サブタイプとしてA3受容体のクローニングが報告された[キユー・ワイ・ゾウ, プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ, 89

巻, 7432頁 (1992年) (Q. Y. Zhou, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89, 7432 (1992))], シー・エー・サルバトーレ, プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ, 90巻, 16365頁 (1993年) (C. A. Salvatore, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90, 16365 (1993))], このA3受容体はアデニル酸シクラーゼを阻害し、ホスホリパーゼCを活性化する。また炎症、降圧および起搏細胞の脱顆粒等の生理作用を表し、中枢神経系での作用も報告されている[ジェー・リンデン, トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス, 15巻, 233頁 (1994年) (J. Linden, Trends Pharmacol. Sci., 15, 298 (1994))], ジェー・ピー・ハノン, プリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー, 115巻, 945頁 (1995年) (J. P. Hannon, Br. J. Pharmacol., 115, 945 (1995))], ジェー・アール・フォザード, ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー, 第28巻, 293頁 (1995年) (J. R. Fozard, Eur. J. Pharmacol., 28, 293 (1995))], ケー・エー・ジェイ・コブソン, FEBS・レクーズ, 330巻, 57頁 (1993年) (K. A. Jacobson, FEBS Lett., 330, 57 (1993))], [0003] 一方、アデノシンA3受容体拮抗薬に関しては以下の化合物群が報告されている【化11】

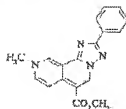
- 1) WO 95/11081 に記載のキサンテン誘導体

R¹=アルキル、アルゲニル、シクロアルキルなどR²=置換されていてもよいアリールなどR³=置換されていてもよいアリールなど

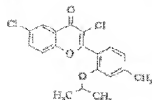
- 3) J. Med. Chem., 39, 2980 (1996)
-
- に記載の1,4-ジヒドロピリジン
-
- 誘導体 (MRS 1191)



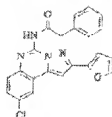
- 5) Drug Dev. Res., 39, 289 (1995)
-
- に記載のトリアゾロナフチリジン
-
- 誘導体 (L-249813)



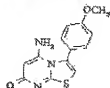
- 2) J. Med. Chem., 39, 2293 (1996)
-
- に記載のフラボノイド誘導体
-
- (MRS 1067)



- 4) J. Med. Chem., 39, 4142 (1996)
-
- に記載のトリアゾロキノナリノ
-
- 誘導体 (MRS 1220)



- 6) Drug Dev. Res., 35, 229 (1994)
-
- に記載のチアゾロピリミジン
-
- 誘導体 (L-268805)



【0004】

【発明が解決しようとする課題】上記のとおり生体内においてアデノシンはA₃受容体を介し、種々の生理作用を示すが、アデノシンとA₃受容体の相互作用の異常によって起こると考えられる疾患（例えば、心虚血あるいは脳虚血等）の治療薬および予防薬として作用効果、持続性、安全性などの点でより満足のいくアデノシンA₃受容体拮抗剤（例えば、脳および心保護剤など）の開発が望まれている。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々鋭意研究を行った結果、(1)環構造ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する含窒素複素環で表される基本骨格（例えば、ピリミジン環、トリアジン環など）および(2)該基本骨格に少なくとも一つの置換されていてもよいアミノ基（好ましくは、一つの

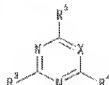
置換基で置換されていてもよいアミノ基、さらに好ましくは、フェニルアミノ基）が置換しているところに化学構造上の特徴を持つ化合物、即ち、置換されていてもよいアミノ基で置換されており、かつ環構造ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし6員の単環式含窒素複素環化合物が、その化学構造上の特徴に基づいて、予想外にも優れたアデノシンA₃拮抗作用などを有することを初めて見出し、これらの化合物がその優れたアデノシンA₃拮抗作用に基づき、虚血時における細胞死の抑制作用、肥満細胞の脱顆粒抑制作用、アデニル酸シクラーゼの活性化作用および優れた持続性、安全性を示すことから、これらの薬理作用に基づいてこれらの化合物を含有してなる剤が脳梗塞、脳卒中、心筋梗塞、狭心症、炎症性疾患、アレルギー性疾患などの予防、治療剤として用いられることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、(1)

置換されていてもよいアミノ基で置換されており、かつ環構成ハロゲン原子として窒素原子2個または3個のみを含有する環ないし開環の単環式含窒素複素環化合物(化合物(1)とする)を含有してなるアゾノシンA3拮抗剤。(2)単環式含窒素複素環が置換されていてもよいアミノ基以外にオキシ基、チオキシ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭化水素基および置換されていてもよい複素環系から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい単環式含窒素複素環である前記(1)記載の剤。(3)置換されていてもよいアミノ基が式



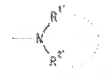
【式中、R¹およびR²はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環系を示し(但し、R¹およびR²のいずれか一方が置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基の場合、他方は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す。)、R¹とR²は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環系を形成していてもよい】で表わされる基である前記(1)記載の剤。(4)R¹およびR²のいずれか一方が水素原子である前記(3)記載の剤。

【0006】(5)R¹およびR²がそれぞれ同一または異なって、(i)水素原子、(ii)アミノ基、(iii)ハロゲン原子、④アミノ基または⑤C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(iv)⑥ハロゲン原子、⑦アミノ基、⑧C₁₋₆アルキル基または⑨C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基、(v)⑥ハロゲン原子、⑦アミノ基、⑧C₁₋₆アルキル基または⑨C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基または⑩C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基、(vi)⑥ハロゲン原子、⑦アミノ基、⑧C₁₋₆アルキル基または⑨C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基または⑩C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基を示し(但し、R¹およびR²のいずれか一方がアミノ基の場合、他方は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す。)、R¹およびR²は互いに結合して隣接する窒素原子と共に⑥ハロゲン原子、⑦アミノ基、⑧C₁₋₆アルキル基または⑨C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基または⑩C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基を示し、Xは窒素原子または炭素原子を示す。】で表わされる化合物またはその塩を含有してなる前記(1)記載の剤。(8)式



【11】

【式中、R³、R⁴およびR⁵のうち少なくとも一つがそれぞれ同一または異なって式

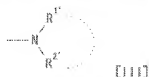


【11】

【式中、R¹およびR²はそれぞれ同一または異なって、(i)水素原子、(ii)アミノ基、(iii)⑥ハロゲン原子、⑦アミノ基または⑧C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(iv)⑥ハロゲン原子、⑦アミノ基、⑧C₁₋₆アルキル基または⑨C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基、(v)⑥ハロゲン原子、⑦アミノ基、⑧C₁₋₆アルキル基または⑨C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基または⑩C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基を示し(但し、R¹およびR²のいずれか一方がアミノ基の場合、他方は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す。)、R¹およびR²は互いに結合して隣接する窒素原子と共に⑥ハロゲン原子、⑦アミノ基、⑧C₁₋₆アルキル基または⑨C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基または⑩C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基を示し、Xは窒素原子または炭素原子を示す。】で表わされる化合物またはその塩を含有してなる前記(1)記載の剤。

【0007】(9)Xは窒素原子を示し、R³、R⁴および

がR^{1'}がそれぞれ同一または異なって式
【化15】



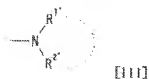
(式中、R^{1'}およびR^{2'}は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基を示す前記(8)記載の例、(10) Nが窒素原子を示し、R^{1'}、R^{2'}およびR^{3'}のいずれか2つがそれぞれ同一または異なって式
【化16】



(式中、R^{1'}およびR^{2'}は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基を示し、その他が(1)ハロゲン原子、(11) C_{1-8} アルキル基または(12) C_{6-14} アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(11) C_{6-14} アリール基を示す前記(8)記載の例、(11) Nがメチン基を示し、R^{3'}が(1)式
【化17】



(式中、R^{1'}およびR^{2'}は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基、(11)ハロゲン原子、(11) C_{1-8} アルキル基または(12) C_{6-14} アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(11) C_{6-14} アリール基を示し、R^{3'}およびR^{4'}のいずれか1つが式
【化18】

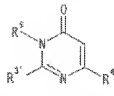


(式中、R^{1'}およびR^{2'}は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基を示し、他方が(1)式
【化19】

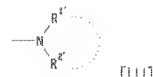


(式中、R^{1'}およびR^{2'}は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基、(11)ハロゲン原子、(11) C_{1-8}

アルキル基または(12) C_{6-14} アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(11) C_{6-14} アリール基を示す前記(8)記載の例、
【0008】(12)式
【化20】



(式中、R^{3'}は(1)ハロゲン原子、(11) C_{1-8} アルキル基または(12) C_{6-14} アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(11) C_{6-14} アリール基を示し、R^{4'}は(1) C_{1-8} アルキル基、(2)アミノ基、(3) C_{1-8} アルキル基または(4) C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基または(11)末端で置換された C_{1-8} アルキル基を示し、R^{5'}は式
【化21】



(式中、R^{1'}およびR^{2'}は前記(8)記載と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を含有してなる前記(1)記載の例、および(15) 嗣または付加剤である前記(1)記載の例などに関する。

【0009】さらに化合物【1】またはその塩が精液中に不斉炭素を含有する場合、光学活性体およびラセミ体の何れも本発明の範囲に含まれ、化合物【1】またはその塩と水和物、無水和物のどちらであってもよい。上記化合物【1】は「置換されていてもよいアミノ基で置換されており、かつ環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環化合物」を示す。該「置換されていてもよいアミノ基」で置換されており、かつ環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環の環上の置換可能位置に1個以上、好ましくは1ないし3個の「置換されていてもよいアミノ基」を有しており、さらに該「置換されていてもよいアミノ基」の他に、環上の置換可能位置に置換基を1個以上、好ましくは1ないし2個有していてもよい単環式含窒素複素環を意味する。

【0010】「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環化合物」としては、5員または6員環化合物が好ましく、なかでも6員環化合物が好ましい。具体的に、例

えば、(1)ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール環などの環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有するもの(8員(好ましくは5または6員、さらに好ましくは4員)の単環式芳香族含窒素複素環化合物(なかでもピリミジンまたはトリアジン環などが好ましい)、または(2)ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、イミダゾリン、ピラゾリン、ヘキサジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン環などの環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有するもの(8員(好ましくは5または6員、さらに好ましくは4員)の単環式芳香族含窒素複素環化合物)などが好ましく、特にピリミジンまたはトリアジン環などが好ましい。

【0011】上記化合物11中「置換されていてもよいアミノ基」としては、具体的には、

【化22】



式中、R1およびR2はそれぞれ同一または異なる、水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭水素基または置換されていてもよい酸素原子を示し、R1とR2は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよい(但し、R1およびR2のいずれか一方が置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基の場合、他方は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す。)と表わされる基などがあげられる。R1およびR2で表わされる「置換されていてもよいヒドロキシ基」の「置換基」としては、例えば、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-アブチル、1-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)、アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどのC₆₋₁₅アリール基など、好まし

くはフェニル基)、ホルミル基または低級アルキルホルミル基(例えば、アセチル、プロピオンルなどのC₁₋₆アルキルホルミル基など)があげられるが、無置換のヒドロキシ基が好ましい。

【0012】R1およびR2で表わされる「置換されていてもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、

(a) 低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-アブチル、1-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)、(b) 低級アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、1-アロベニル、1-ブタデニル、2-ブタデニル、3-ブタデニルなどのC₂₋₆アルケニル基など)、(c) 低級アルキニル基(例えば、プロパルギル、エチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニルなどのC₂₋₆アルキニル基など)、(d) 低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基など)、(e) ホルミル基、(f) 低級アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオンルなどのC₁₋₆アルキルカルボニル基など)、(g) カルボキシ基、(h) 低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル基など)、(i) カルバモイル基、(j) モノ低級アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノC₁₋₆アルキルカルバモイル基など)、(k) ジー低級アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジC₁₋₆アルキルカルバモイル基など)、(l) アリールカルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどのC₆₋₁₅アリールカルバモイル基など)、(m) スルホ基、(n) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC₁₋₆アルキルスルホニル基など)、(o) アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₅アリール基など)、(p) チオカルバモイル基、(q) モノ低級アルキルチオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノC₁₋₆アルキルチオカルバモイル基など)、(r) ジー低級アルキルチオカルバモイル基(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジC₁₋₆アルキルチオカルバモイル基など)、(s) アリールチオカルバモイル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどのC₆₋₁₅アリールチオカルバモイル基など)、(t) アラルキル基(例えば、ベンジル、フェニル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどのC₇₋₉アラルキル基など)、(u) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基(例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどの

C₆、 α -アルコキシ-カルボニル-C₆、アルキル基など)または(vi)カルボキシル-低級アルキル基(例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチルなどのカルボキシル-C₁₋₆、アルキル基など)などがあげられる。

【0013】R¹およびR²で表わされる「置換基であってもよいアミノ基」の「アミノ基」は上記の置換基などを1ないし2個有しているもよい。R¹およびR²で表わされる「置換基であってもよいアミノ基」のうち、好ましくは無置換のアミノ基などがあげられる。R¹およびR²で表わされる「置換基であってもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、炭化水素化合物から水素原子を1個取り除いた基を示し、その例としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などの類または環状炭化水素基があげられる。このうち、炭素数1ないし14個の環状(直鎖状あるいは分枝状)または環状炭化水素基などが好ましく、具体的には、

a) アルキル基(好ましくは、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など))、

b) アルキニル基(好ましくは、低級アルキニル基(例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、1-ブタニル、2-ブタニル、3-ブタニルなどのC₂₋₆アルキニル基など))、

c) アルキニル基(好ましくは、低級アルキニル基(例えば、プロパルギル、エチニル、3-ブタニル、1-ヘキシニルなどのC₂₋₆アルキニル基など))、

【0014】d) シクロアルキル基(好ましくは、低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1ないし4個の低級アルコキシ基(例えば、メトキシなどのC₁₋₆アルコキシ基など)などを有しているもよいベンゼン環と縮合しているもよいシクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基))、

e) アリール基(例えば、フェニル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、1-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどのC₆₋₁₄アリール基など、好ましくはフェニル基)、

f) アラルキル基(好ましくは、低級アラルキル基(例えば、ベンジル、フェナチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、3-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-フェニルブチル、5-フェニルブチルなどのC₇₋₁₆アラルキル基など、さらに好ましくはベンジル基))などがあげられる。

上記のR¹およびR²で表わされる「置換基であってもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として好ましくは、低

級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アラルキル基およびアリール基などがあげられる。

【0015】R³およびR⁴で表わされる「置換基であってもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、

(i) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii) 低級アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC₁₋₆アルキレンジオキシ基など)、(iii) エトキシ、(iv) シアノ基、(v) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(vi) ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(vii) ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基、(viii) 低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基など)、(ix) 置換されていてもよい低級アルコキシ基、(x) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルオキシ基、(xi) メトキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ-C₁₋₆アルキルアミノ基など)、(xiv) ジ-低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ-C₁₋₆アルキルアミノ基など)、(xv) 5ないし6員環状アミノ基(例えば、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン-1-イル、ピペリジン、ピロリジン-1-イルなど)、(xvi) 低級アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₆アルキル-カルボニル基など)、(xvii) カルボキシル基、(xviii) 低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシカルボニル基など)、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基など)、(xxi) ジ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基など)、(xxii) アリール-カルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどのC₆₋₁₄アリール-カルバモイル基など)、(xxiii) スルホ基、(xxiv) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC₁₋₆アルキルスルホニル基など)、(xxv) アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₄アリール基など)、(xxvi) アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどのC₆₋₁₄アリールオキシ基など)、(xxvii) アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなどのC₇₋₁₆アラルキルオキシ基など)、(xxviii) オキシ基、(xxix) チオカルバモイル基、(xxx) モノ-低級アルキル-チオカルバモイル基

(例) 又、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノ— C_{10} —アルキルチオカルバモイル基など、(Xxii) 低級アルキルチオカルバモイル基(例) 又、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジ— C_{10} —アルキルチオカルバモイル基など、(Xxiii) アリールチオカルバモイル基(例) 又、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどの C_{10-14} アリールチオカルバモイル基など、(Xxiii) アルキル基 1 (例) 又、ベンジル、フェネチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどの C_{10-14} アリール基など、(Xxiv) 近級アルコキシカルボニル—低級アルキル基(例) 又、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどの C_{10-14} アルコキシカルボニル— C_{10-14} アルキル基など) または (Xxv) カルボニル—低級アルキル基(例) 又、カルボキシメチル、カルボキシエチルなどのカルボキシル— C_{10-14} アルキル基など) などがあはれる。E₁およびE₂で表わされる「置換されているもよい炭化水素基」の「置換基」として好ましくは、(i) ハロゲン原子(例) 又、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など、(ii) ハロゲン化されているもよい低級アルキル基(なかでも無置換の低級アルキル基(例) 又、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどの C_{10-14} アルキル基) などが好ましい、(iii) 置換されているもよい低級アルコキシ基(なかでも無置換の低級アルコキシ基(例) 又、メチル、エチル、i-ブチル、n-ブチル、i-オロキシジ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどの C_{10-14} アルコキシ基) などが好ましい) または (iv) アミノ基などが好まれる。

【0016】上記R¹およびR²で表される「置換基を有しているよい炭化水素基」の「置換基」として表される「ハロゲン化されているよい置換アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、酸素、ヨウ素など）を有しているよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など）などがあげられ、具体例として、は、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、i-プロピル、n-ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、n-ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどがあげられる。上記(1)および(2)で表される「置換基を有しているよい炭化水素基」の「よい

換基)として表される「ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基」および「ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有しているもよい低級アルケニル基(例えば、ビニル、アリール、1-ブテン、1-ペンテン、2-ペンテン、3-ペンテン、1-ヘプテン、2-ヘプセンなどの)と、低級アルケニル基など)および1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有しているもよい低級アルキニル基(例えば、エチン、プロピン、1-ブテン、1-ヘキシニンなどの)と、低級アルキニル基など)などが挙げられる。

【3017】「記R」およびR'で表される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「高換化されているもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、(i) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(ii) モーまたはジー低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノなどのモーまたはジー-C₁-アルキルアミノ基など）、(iii) 低級アルコキシ-カルボニル基（例えば、エトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの-C₁-アルコキシ-カルボニル基など）、(iv) アルコキシル基および(v) アルキル基などから選ばれた置換基（またはこれらを含んでいるもよい低級アルコキシ基）（例えば、エトキシ、プロポキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、ブトキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのC₁-アルコキシ基など）などがあげられる。上記R'で表される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「ハロゲン化されているもよい低級アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有しているもよい低級アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、sec-プロピル基、tert-プロピル基などのC₁-アルキル基など）などがあげられる。具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、sec-プロピル基、tert-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などがあげられる。上記の(i) および(ii)で表される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は上記の置換基などないし5個（またはそれ以上の）個、さらに好ましくは1または2個（）で置換されているもよい。

【0018】R' および R'' で表わされる「置換されていてもよい炭化水素基」として好ましくは、(1) ①ハロゲン原子、②アミノ基または③C₁-₄アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-

er-プトキシシなど)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)。

(2) ①ハロゲン原子、②アミノ基、③ C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)または④ C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)で置換されていてもよい C_{1-6} シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)。(3) ①ハロゲン原子、②アミノ基、③ C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)または④ C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)で置換されていてもよい C_{1-6} アラール基(例えば、ベンジル、フェニル、n-フェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど、さらに好ましくはベンジル基)または(4) ①ハロゲン原子、②アミノ基、③ C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)または④ C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)で置換されていてもよい C_{1-6} アリール基(例えば、フェニル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)などがあげられる。上記のR¹およびR²で表される「置換されていてもよい複素環基」とは、置換可能な位置に任意の数(好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個)の置換基を有し、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一または異なっているてもよく、また、隣り合った2つの置換基は互いに結合して環を形成していてもよい。

【0019】上記のR¹およびR²で表される「置換されていてもよい複素環基」とは「複素環基」としては、例えば、(1)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個

以上(例えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし3個)含む5ないし9員の芳香族複素環(好ましくは5または6員の芳香族複素環)、または(2)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個以上(例えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし3個)含む5ないし9員の非芳香族複素環(好ましくは5または6員の非芳香族複素環)などから水素原子1個を除いてできる基などがあげられる。前記(1)の「芳香族複素環」としてより具体的には、例えば、ピリジン、ヒラジン、ヒトミジン、ヒリダジン、ピロール、イミダゾール、ヒラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環などの炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員(好ましくは5または6員)の芳香族複素環などがあげられる。前記(2)の「非芳香族複素環」としてより具体的には、例えば、チトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロヒトミジン、チトラヒドロヒトミジン、ジヒドロヒラジン、ヒロリン、イミダゾリン、ヒラゾリン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、オキサゾリン、ジヒドロイソオキサゾール、ヒペリジン、ヒペラジン、ヘキサヒドロピリジン、ヘキサヒドロヒリダジン、チトラヒドロヒリジン、モルホリン、チオモルホリン、ヒロリジン、イミダゾリジン、ヒラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、チアゾリジン、チトラヒドロイソチアゾール、オキサゾリジン、チトラヒドロイソオキサゾールなどの炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員(好ましくは5または6員)の非芳香族複素環などがあげられる。

【0020】上記のR¹およびR²で表される「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば、上記のR¹およびR²で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」などと同様のものなどがあげられる。上記、R¹およびR²のいずれか一方が置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基の場合の他方として表される「置換されていてもよいアルキル基」の「アルキル基」としては、例えば、直鎖状または分枝状の低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など)などがあげられる。前「アルキル基」の置換基としては、上記のR¹およびR²で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の置換基と同様のものなどがあげられる。上記のR¹とR²は互いに結合して環状する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素

病斑を形成し、いともよく、該「遊離基を有しているより非芳族芳香性環系」の「含有遊離基環系」としては、例へば、(1)炭素原子および窒素原子からなるものないし9員の環状または2層式芳香族含窒素複素環系（好ましくは7員式の単環式芳香族含窒素複素環系）または(2)炭素原子および窒素原子以外に硫黄原子および酸素原子から成る1種または2種のヘテロ原子を1個以上（例へば、1個あるいは4個、好ましくは1個ないし3個）含んでいるものないでよい9員の非芳香族含窒素複素環系（好ましくは5または6員の非芳香族含窒素複素環系）などの窒素原子から水素原子1個を除いてできる基などがあげられる。前記(1)の「芳香族含窒素複素環系」としてより具体的には、例へば、ピロール、イミダゾール、ヒラゾール、トリアゾール、インゴザールおよびインドール環などの芳香族含窒素複素環系環とがあげられる。前記(2)の「非芳香族含窒素複素環系」としてより具体的には、例へば、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミン、テトラヒドロピリダジン、ピロリン、イミダゾリン、ヒラゾリン、チアゾリン、ジヒドロイソキサール、オキサズリン、ジヒドロイソオキサゾール、ヘバズリン、ヘバズジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、モルボリン、チオモルボリン、ヘビロジン、イミダグリン、ヒラズリン、チアグリン、テトラヒドロイソホムブオール、オキサグリン、テトラヒドロイソキサール環などの非芳香族含窒素複素環系とがあげられる。

【01031】上記「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」の「置換基」としては、例えば、上記のR¹およびR²で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」などと同様のものなどがあげられる。上記「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」として好ましくは、①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁-nアルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど）または④C₁-nアルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、tert-ブトキシなど）で置換されていてもよい炭素または炭素の含窒素複素環基などがあげられる。上記のR¹およびR²として好ましくは、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)ハロゲン原子、(4)アミノ基または④C₁-nアルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど）で置換されていてもよいC₁-nアルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど）

基(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)または④ C_{12} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど)で置換されていてもよい。⑤シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_3 ～ C_6 シクロアルキル基など)、⑥ハロゲン原子、⑦アミノ基、⑧ C_{12} アルキル基(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)または⑨ C_{12} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど)で置換されていてもよい。⑩アシル基(例えば、ベンジル、 γ -メチル、 γ -フェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、 α -フェニルブチル、 γ -フェニルブチルなど)または⑪ハロゲン原子、⑫アミノ基、⑬ C_{12} アルキル基(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)または⑭ C_{12} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど)で置換されていてもよい。⑮アシル基(例えば、ベンジル、 γ -メチル、2-フェニル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェニオントリル、2-フェニオントリル、3-フェニオントリル、4-フェニオントリルまたは β -フェニオントリルなど)が動揺される。⑯R₁およびR₂としては、いずれか一方が水素原子であるものが好ましく、R₁およびR₂のいずれか一方が水素原子であり、他方が①～⑭の基(②アミノ基、③ C_{12} アルキル基、④アミノ基または⑨ C_{12} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど)で置換されていてもよい。⑮アシル基(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)、⑯①ハロゲン原子、⑫アミノ基、⑬ C_{12} アルキル基(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)または⑭ C_{12} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど)で置換されていてもよい。

ープロキシ、n-プロキシ、i-プロキシ、sec-プロキシ、tert-プロキシなど)で置換されていてもよい C_{1-14} シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、(5)①ハロゲン原子、②アミノ基、③ C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)または④ C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、シフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、3-フェニルペンチルなど)または(6)①ハロゲン原子、②アミノ基、③ C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)または④ C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)で置換されていてもよい C_{1-14} アリール系(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)を示す場合が好ましい。

【0022】「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環」の「置換されていてもよいアミノ基」以外の「置換基」としては、例えば、(i)オキソ基、(ii)チオキソ基、(iii)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(iv)置換されていてもよいヒドロキシ基、(v)置換されていてもよいチオール基、(vi)置換されていてもよい炭化水素基および(vii)置換されていてもよい複素環基などがあげられる。「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環」の「置換されていてもよいアミノ基」以外の「置換基」としては、例えば、(i)ハロゲン原子およびR²で表される「置換されていてもよい炭化水素基」などの置換基(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)置換されていてもよい複素環基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)、(v)5または6員の複素環基または(vi)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、アミノ基、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など)。

アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどの C_{1-14} アリール基など、好ましくはフェニル基)、ホルミル基または低級アルキル基、カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオンルなどの C_{1-6} アルキル-カルボニル基など)があげられる。

【0023】「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環」の「置換されていてもよいアミノ基」以外の「置換基」としては、「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」などと同等のものなどがあげられる。「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環」の「置換されていてもよいアミノ基」以外の「置換基」としては、例えば、(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)炭化水素基、(iii)置換されていてもよいヒドロキシ基または(iv)置換されていてもよい複素環基などがあげられ(該「炭化水素基」としては、上記R²およびR³で表わされる「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」と同等のものなどがあげられる)、より具体的には、例えば、(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など)、(iii)低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など)または C_{7-14} アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基、(iv) C_{1-14} アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)、(v)5または6員の複素環基または(vi)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、アミノ基、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-

(1) プチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など)または低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどの C_{1-4} アルコキシ基など)で置換されていてもよい低級アルキル基(例えば、ベンジル、フェニル、n-フェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどの C_{1-5} アルキル基など)と、さらに好ましくはベンゼン基などが好ましい基としてあげられる。[環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の環系(含窒素芳香環)として]置換されているというアミン基以外の「置換基」としてさらに好ましくは、例えば、(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など)または C_{8-14} アリール基(例えば、フェニル、2-フェニルエチル、3-フェニルエチル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アデントリル、2-アデントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されているとよいとドロキシン基、(iv) C_{8-14} アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アデントリル、2-アデントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)または(v)または6員の複素環系などがあげられ、特に、(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-

キシル基など C_{12} アルキル基など)。(iii)低価アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-オプロール、i-プロピル、1-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)の C_{12} アルキル基など)または C_{12} アール基(例えば、フェニル、n-ヒエフェニル、3-ヒエフェニル、4-ヒエフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フエアントリル、2-フエアントリル、3-フエアントリルなど)で置換されていてもよい。ドキシ基または有 C_{12} アルキル基(例えば、フェニル、2-ヒエフェニル、3-ヒエフェニル、4-ヒエフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フエアントリル、2-フエアントリル、3-フエアントリル、4-フエアントリルまたは9-フエアントリルなど)などが好ましい。

【0302】また、「様機成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含むものを含む、5員の一環式式含窒素複素環」の「置換されているのもいふアミノ基」以外の「置換基」が単環式含窒素複素環の窒素原子に置換する場合には、特にハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、アミノ基、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-ブチル、1-ペンチル、n-ペンチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル、n-ヘキシルなどのC₆-アルキル基など）または低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-プロポキシ、n-ブトキシ、1-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのC₄-アルコキシ基など）で置換されているのもいふ低級アラルキル基（例えば、ベンジル、フェニル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルプロピル、5-フェニルペンチルなどのC₆-アラルキル基など）、さらに置換してあるベンジル基などが好ましい例として挙げられる。

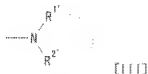
【0025】上記化合物「I」の好ましい例としては、例之に、式

[423]

えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、3-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど）または(5)5または6個の酸素原子を示し、Xは酸素原子またはメチン基を示す。]で表される化合物などがあげられる。

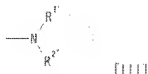
【0026】上記化合物(1)中、さらに好ましい具体例としては、(A)Xが酸素原子を示し、R¹、R²およびR³がそれぞれ同一または異なる式

【化24】



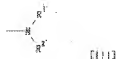
(式中、R¹およびR²は前記と同意義を示す)で表される基である場合、(B)Xが酸素原子を示し、R¹、R²およびR³のいずれかつがそれぞれ同一または異なる式

【化25】



(式中、R¹およびR²は前記と同意義を示す)で表される基を示し、その他が(1)ハロゲン原子、(2)①C₆₋₉アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)または②C₆₋₁₄アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基または(3)C₆₋₁₄アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)を示す場合、または(C)Xがメチン基を示し、R³が(1)式

【化26】



(式中、R¹およびR²は前記と同意義を示す)で表さ

れる基、(2)ハロゲン原子、(3)①C₆₋₉アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)または②C₆₋₁₄アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基または(4)C₆₋₁₄アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)を示し、R³およびR⁴のいずれか一方が9式

【化27】



(式中、R¹およびR²は前記と同意義を示す)で表される基を示し、他方が(1)式

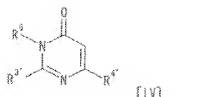
【化28】



(式中、R¹およびR²は前記と同意義を示す)で表される基、(2)ハロゲン原子、(3)①C₆₋₉アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)または②C₆₋₁₄アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基または(4)C₆₋₁₄アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)を示す場合などが挙げられる。

【0027】上記化合物(1)中、その他の好ましい具体例としては、例えば、式

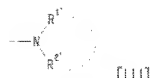
【化29】



〔式中、R⁹は(1)ハロゲン原子、(2)ⓐC₁₋₅アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)またはⓐC₆₋₁₄アリール基(例えば、フェニル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいC₇₋₁₆アルキル基または(3)ⓐC₆₋₁₄アリール基(例えば、フェニル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)を示し、R^{9'}は(1)ハロゲン原子、ⓐアミノ基、ⓐC₁₋₅アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)またはⓐC₆₋₁₄アリール基(例えば、フェニル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)を示し、R^{9''}は(1)ハロゲン原子、ⓐアミノ基、ⓐC₁₋₅アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)またはⓐC₆₋₁₄アリール基(例えば、フェニル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいC₇₋₁₆アルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルプロピル、5-フェニルペンチルなど)または(2)複素環(例えば、ヒリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリグジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など(好ま

しくはピリジンなど)で置換されたC₁₋₅アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)を示し、R^{9''}は式

【化30】

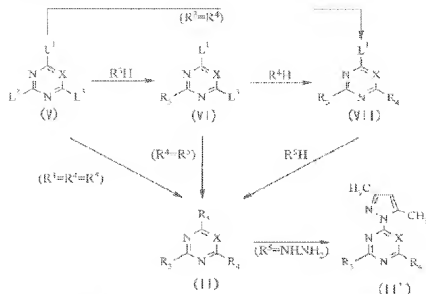


〔式中、R^{1'}およびR^{2'}は前記と同義を示す〕を示す場合などがあげられる。化合物【1】の具体例としては、3, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-((3, 5-ジメチルピラゾール-4-イル)-1, 5-チアザダネ-4-チン-2-フェニルピリミジン、2-フェニル-6-((フェニルアミノ)-3-((3-ピコリル)ピリミジン)-1-(5H)-オンまたはこれらの塩などがあげられる。上記化合物【1】の製造法については以下に述べる。上記化合物【1】は、塩またはエステルを形成していてもよく、固体化の方法、例えば、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ、73巻、2981頁(1951年)(J. Am. Chem. Soc., 73, 2981 (1951))、米国特許第4261892号(USP-4361892)、ジャーナル オブ ペステシサイドサイエンス、13巻、13頁(1990年)(J. Pesticide Sci., 13, 13 (1990))、「ザ ケミストリー オブ ヘテロサイクリック コンパウンド 『ザ ピリミジンズ』162~215頁、227~333頁 インタ. サイエンス パブリシャーズ 1962年発行」、特開平9-27533号公報等に記載の方法またはそれらに準じた方法などにより製造できる。

【0028】また、化合物【1】の好ましい例として上述した化合物【II】またはその塩ならびに下記の化合物【II'】も、上記の固体化の方法またはそれらに準じた方法などにより製造できるが、具体的には、以下のスキーム1に示した方法などにより製造することかできる。

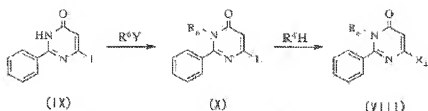
【化31】

スキーム1



(スキーム1中、L¹ないしL²は脱離基、他の各記号は前記と同意義を示す) L¹ないしL²で示される「脱離基」としては、それぞれ同一または異なって、ハロゲン原子、特に塩素または臭素があげられる。また、下記スキーム2で示される一般式で表された化合物 (VII) も自体公知の方法例えば「ザ ケミストリー オブ ヘテロサイクリック コンパウンド」(ザ ピリミジンズ、

スキーム2



(式中、LおよびYはそれぞれ脱離基、他の各記号は前記と同意義を示す) Lで表わされる脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、特に塩素または臭素があげられ、Yで表わされる脱離基としては、例えば、(1) ハロゲン原子 (例えば、塩素、臭素またはヨウ素など)、(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されているもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基 (例えば、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど)、(3) 1ないし4個のC₁₋₆アルキルまたはハロゲン原子で置換されているもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ基 (例えば、p-トルエンスルホニルオキシ、p-クロモベンゼンスルホニルオキシ、m-クロモベンゼンスルホニルオキシなど) などがあげられる。上記のスキーム中に示す化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物 (I)

162~215頁、227~263頁、350~375頁、インクサイエンスパブリシャーズ、1962年発行、等に記載の方法またはそれらに準じた方法などにより製造できるが、具体的には、以下のスキーム2に示した方法などにより製造することができる。

【化32】

の塩と同様のものなどがあげられる。

【0029】化合物 (I)、(II)、(I') および (VII) は、公知の手段、例えば海綿抽出、液性変換、乾浴、晶出、再結晶、クロマトグラフィ、などによって単離精製することができる。また、化合物 (I)、(II)、(I') および (VII) の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができる。単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として使われてもよい。化合物 (I) またはその塩は、H₂O細胞発現のヒトアデノシン3'受容体に対して強力な精製作用を有することが確認されており、アデノシン3'受容体の活性化の結果として生じるアデニル酸シクロアゼの阻害および肥満細胞の脱顆粒などを抑制するものである。すなわち、肥満細胞からの炎症性メディエーターの放出

の阻害および癌腫（サイクリックアデノシンモノフォスフェート）濃度の上昇を惹起する。例えば虚血等によって生じる細胞死を抑制し、虚血性疾患をきたる場合において心臓の保護剤などとして使用することができる。上記化合物〔Ⅰ〕が塩を形成し、それを含有してなるアデノシンA₃チ糖核苷酸医薬品として用いられる場合、塩としては薬学上許容可能な塩が好ましい。

〔19330〕化合物〔I〕の塩として異例的には、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などであげられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアンモニ、トリエチルアンモニ、ピリジニ、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N、N-ジベンジルエチレンジアミンなどの塩があげられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの塩があげられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば酢酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ロートロンメルホン酸などの塩があげられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オキシリジンなどの塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などの塩があげられる。例えば、化合物〔I〕内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩など、あるいは、含有系無機塩化合物内に塩基性官能基を有する場合に塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩または、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、ロートンメルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩があげられる。化合物〔I〕は、毒性が低く、安全である。従って、本発明の化合物を含むアデノシン3'5'三リン酸系その他の優れたアデノシン3'5'三リン酸作用に基づく、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、豚、コイ、メ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対する虚血性疾患（例えば、脳障害、心筋梗塞など）を含む脳および心臓の安全な保護剤として有用であり、また、炎症性疾患としてはアレルギー性疾患（例えば、皮膚炎、アトピー性皮膚炎など）、乾癬、喘息、蕁麻疹（慢性蕁麻疹など）、気管支炎、喉症、鼻炎（アレルギー性鼻炎など）、炎症性腸疾患、リウマチ関節炎など）などの安全な予防、治療薬としても有用である。

た、本発明の化合物を含むアデノシミン誘導体は、人体への投与に便して製剤化することができ、化合物のさまざまな性質は薬理作用に寄与する担体は、製剤化工程において適宜、適量混合することにより医薬組成物、例として錠剤（糖衣錠）、フィルムコート（フィルムを含有）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、生剤、徐放剤などとして、種々の安全な非経口投与（例えば、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

【ヨリク】本発明のアデノシンス系拮抗剤中、化合物の含有量は、朝聖体の0.1〜100重量%である。投与量は毎食前、2錠、投与対象、投与方法などによっても異なるが、例えば脳卒中もしくは脳梗塞などの虚血性疾患の治療剤として、成人(65kg)患者に対して経口投与する場合、1日4回、1回1錠分として約0.1〜100mg、好ましくは約1〜50mg、さらに好ましくは約10〜30mgである。1日に数回に分けて投与することによって、本発明の拮抗剤の製造に用いられる薬理学的に許容される単位としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における膨脹剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無塩化剤などがお挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加剤を用いることもできる。膨脹剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、硬質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイダルシリカなどが挙げられる。結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメルロースナトリウム、カルボキシメチルスターナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。溶剤としては、例えば注射用水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ジメチル、トウモロコシ油などが挙げられる。

【0052】常規補助剤としては、例えばトリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-ソニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリメチルメタン、ポリステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどがあげられる。窒素化合物としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンジルコニウム、塩化セチルコニウム、モノエタノール酸トリセチルなどの化合物が挙げられる。

ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などがあげられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどがあげられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などがあげられる。無毒化剤としては、例えばベンジルアルコールなどがあげられる。防腐剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などがあげられる。

【0033】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の発明者、実施例および試験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化するまでもよい。以下に記載のものは特記しない限り重量パーセントを意味する。その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
t : トリアレット (triplet)
q : クアartet (quartet)
m : マルチレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
J : カップリング定数 (coupling constant)
Hz : ヘルツ (Hertz)
DMF-d₅ : 重ジメチルスルホキシド
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴
cDNA : コンプレメンタリーデオキシリボ核酸
DNA : デオキシリボ核酸
EDTA : エチレンジアミン四酢酸
PBS : リン酸緩衝液
BSA : ウシ血清アルブミン
PMSF : フッ化フェニルメチルスルホニル
HSCS : ハンクス溶液
T-AB-NFCA : N⁶- (4-アミノ-3-ヨードベンジル)-5'- (メチルカルボキサミド) アデノシン
NCA : 5' (エチルカルボキサミド) アデノシン

【0034】

【実施例】以下の参考例1ないし53の化合物は、自己公知の方法、例えば、ジャーナルオブアメリカンケミカルソサイエティ、73巻、2981頁(1951年) (J. Am. Chem. Soc., 73, 2981 (1951))、米国特許第4261892号 (USP-4261892)、ジャーナルオブペステシサイドサイエンス、13巻、13頁(1990年) (J. Pesticide Sci., 13, 13 (1990))、「ザケミストリーオブヘテロサイクリックコンパウンド」(Z. Piramidzins; 162-275頁、227-263頁、インターサイエンスパブリシャーズ、1962年発行)、特開平9-23733号公報等に記録の方法またはそれらに準じた方法などにより合成された。

【0035】参考例1
2-クロロ-4-エチルアミノ-6-フェニルアミノ-1,3,5-トリアジン
融点: 210-211°C
参考例2
2-クロロ-4-イソプロピルアミノ-6-フェニルアミノ-1,3,5-トリアジン
融点: 115-117°C
参考例3
2-クロロ-4-シクロプロピルアミノ-6-フェニルアミノ-1,3,5-トリアジン
融点: 190-191°C
参考例4
2- (ヒエモ-プロピルアミノ)-4-クロロ-6-フェニルアミノ-1,3,5-トリアジン
融点: 144-145°C
参考例5
2-クロロ-4-シクロヘキシルアミノ-6-フェニルアミノ-1,3,5-トリアジン
融点: 201-202°C
参考例6
2,4-ビス (フェニルアミノ)-6-クロロ-1,3,5-トリアジン
融点: 201-202°C
【0036】参考例7
2-クロロ-4- (4-メトキシフェニル) アミノ-6-フェニルアミノ-1,3,5-トリアジン
融点: 168-172°C
参考例8
2,4-ビス (4-メトキシフェニル) アミノ-6-クロロ-1,3,5-トリアジン
融点: 205-208°C
参考例9
2-ベンジルアミノ-4-クロロ-6-フェニルアミノ-1,3,5-トリアジン
融点: 178-180°C
参考例10
2-クロロ-4-ジエチルアミノ-6-フェニルアミノ-1,3,5-トリアジン
融点: 97-100°C
参考例11
3-クロロ-4-フェニルアミノ-6-ヒペリジン
融点: 137-139°C

参考例12

2-エチロキシ-4-モルホリノ-6-フェニルアミノ-
1, 3, 5-トリアジン

融点: 197-200℃

参考例13

3-ヒドラジノ-4-メチルアミノ-6-フェニルアミ
ノ 1, 3, 5-トリアジン

融点: 163-166℃

参考例14

2-ヒドラジノ-4-イソプロピルアミノ-6-フェニ
ルアミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 83-85℃

【0037】参考例15

2-(4-ヒドロキシフェニルアミノ)-4-ヒドラジノ-6-
フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 94-97℃

参考例16

2-シクロヘキシルアミノ-4-ヒドラジノ-6-フェ
ニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 154-158℃

参考例17

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-ヒドラジノ
1, 3, 5-トリアジン

融点: 189-193℃

参考例18

2-ベンジルアミノ-4-ヒドラジノ-6-フェニルア
ミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 128-130℃

参考例19

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-メチルアミノ
1, 3, 5-トリアジン

融点: 171-173℃

【0038】参考例20

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-エチルアミノ
1, 3, 5-トリアジン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15 (3H, t, J=7.2Hz), 3.36
(2H, q, J=7.2Hz), 6.89-7.08 (3H, m), 7.18-7.39 (4
H, m), 7.74-7.86 (4H, m), 8.95 (1H, br s), 9.07 (1
H, br s)

参考例21

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-シクロヘキシル
アミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 198-201℃

参考例22

2-ベンジルアミノ-4, 6-ビス(フェニルアミノ)
-1, 3, 5-トリアジン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.55 (2H, d, J=6.2Hz), 6.87-
7.01 (2H, m), 7.14-7.31 (5H, m), 7.31-7.44 (4H,
m), 7.58-7.89 (5H, m), 9.05 (1H, br s), 9.09 (1H,
br s)

参考例23

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-(1-イミダゾ
リル)-1, 3, 5-トリアジン

融点: 268-271℃

参考例24

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-(1-ピラゾリ
ル)-1, 3, 5-トリアジン

融点: 185-187℃

参考例25

2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-4-
メチルアミノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリ
アジン

融点: 187-190℃

【0039】参考例26

2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-4-
エチルアミノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリ
アジン

融点: 149-152℃

参考例27

2-シクロプロピルアミノ-4-(3, 5-ジメチルピ
ラゾール-1-イル)-6-フェニルアミノ-1, 3,
5-トリアジン

融点: 186-189℃

参考例28

2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-4-
イソプロピルアミノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-
トリアジン

融点: 196-199℃

参考例29

2-(tert-ブチルアミノ)-4-(3, 5-ジメチル
ピラゾール-1-イル)-6-フェニルアミノ-1,
3, 5-トリアジン

融点: 198-200℃

参考例30

2-シクロヘキシルアミノ-4-(3, 5-ジメチルピ
ラゾール-1-イル)-6-フェニルアミノ-1, 3,
5-トリアジン

融点: 224-226℃

【0040】参考例31

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-(3, 5-ジメ
チルピラゾール-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン

融点: 238-240℃

参考例32

2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-4-
(4-メトキシフェニル)アミノ-6-フェニルアミノ
-1, 3, 5-トリアジン

融点: 114-116℃

参考例33

2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)アミノ-6-
(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-1, 3, 5-
トリアジン

3. 5-トリアジン

融点: 194-197℃

参考例34

2-ベンジルアミノ-4-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 154-156℃

参考例35

【例41】2-ジエチルアミノ-4-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 144-146℃

参考例36

2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-4-メチルホリノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 222-224℃

参考例37

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-(1-インドリル)-1, 3, 5-トリアジン

融点: 163-166℃

参考例38

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-(2-インデリル)-1, 3, 5-トリアジン

融点: 196-199℃

参考例39

2-ヒドラジノ-4, 6-ジフェニル-1, 3, 5-トリアジン

融点: 188-189℃

【0042】参考例40

4-クロロ-2-フェニル-6-(フェニルアミノ)ピリミジン

融点: 137-138℃

参考例41

4-クロロ-6-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-フェニルピリミジン

融点: 147-148℃

参考例42

2, 4-ビス(ベンジルアミノ)-6-クロロピリミジン

融点: 133-134℃

参考例43

4-ジクロロヘキシルアミノ-6-ヒドラジノ-2-フェニルピリミジン

融点: 128-129℃

参考例44

4-ジクロロヘキシルアミノ-2-フェニル-6-(フェニルアミノ)ピリミジン

融点: 139-140℃

参考例45

2-フェニル-4, 6-ビス(フェニルアミノ)ピリミジン

融点: 190-191℃

参考例46

4-ベンジルアミノ-2-フェニル-6-(フェニルアミノ)ピリミジン

融点: 120-121℃

【0043】参考例47

4-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-フェニル-6-(フェニルアミノ)ピリミジン

融点: 177-180℃

参考例48

4-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)アミノ-2-フェニルピリミジン

融点: 159-160℃

参考例49

2, 4, 6-トリス(フェニルアミノ)ピリミジン

融点: 206-208℃

参考例50

4-ヒドラジノ-2-フェニル-6-(フェニルオキシ)ピリミジン 2塩酸塩

融点: 170-174℃

参考例51

2-フェニル-4-フェニルアミノ-6-(フェニルオキシ)ピリミジン

融点: 107-108℃

参考例52

4-シクロヘキシルアミノ-2-フェニル-6-(フェニルオキシ)ピリミジン塩酸塩

融点: 138-142℃

参考例53

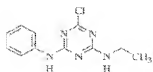
2-フェニル-6-フェニルアミノ-3-(3-ピコリル)ピリミジン (3H) オン

融点: 168-170℃

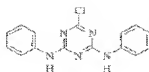
得られた参考例1〜53の化合物の化学構造式を以下に示す。

【0044】

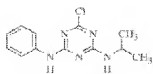
【化33】



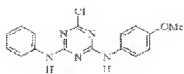
参考例1



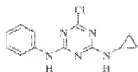
参考例6



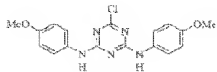
参考例2



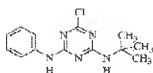
参考例7



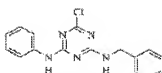
参考例3



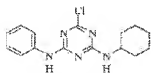
参考例8



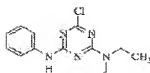
参考例4



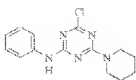
参考例9



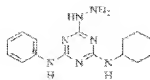
参考例5



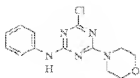
参考例10



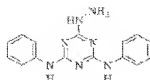
参考例11



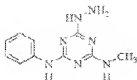
参考例16



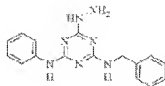
参考例12



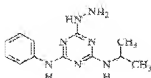
参考例17



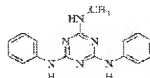
参考例13



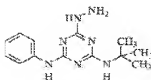
参考例18



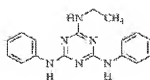
参考例14



参考例19



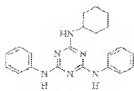
参考例15



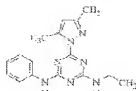
参考例20

【0043】

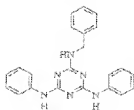
【化35】



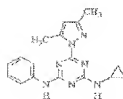
参考例21



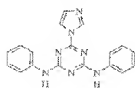
参考例26



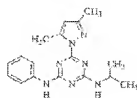
参考例22



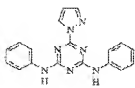
参考例27



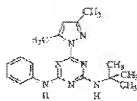
参考例23



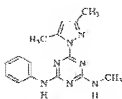
参考例28



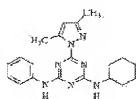
参考例24



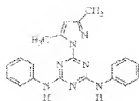
参考例25



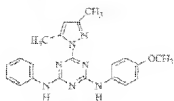
参考例29



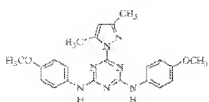
参考例30



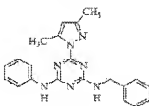
参考例31



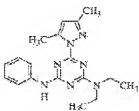
参考例32



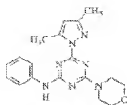
参考例33



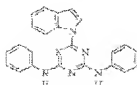
参考例34



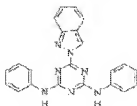
参考例35



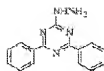
参考例36



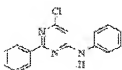
参考例37



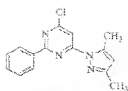
参考例38



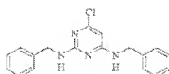
参考例39



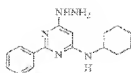
参考例40



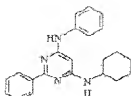
参考例41



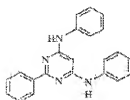
参考例42



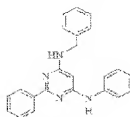
参考例43



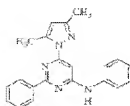
参考例44



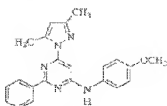
参考例45



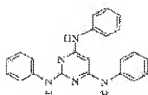
参考例46



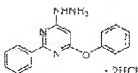
参考例47



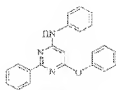
参考例48



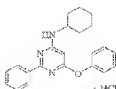
参考例49



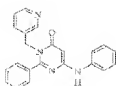
参考例50



北 海 道 道 庁



修老例42



表A-153

图 10-1-1

(1) 参考固化合物 21	50	mg
(2) ラクトース	34	mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6	mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5	mg
(5) ステアリン酸マダネシウム	0.1	mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20	mg
計	120	mg

上記(1)～(6)を混合し、撹拌機により打砕し、乾

字體編2.

(1) 参考例化合物 2-1	5.0	mg
(2) 微粉末セルロース	3.0	mg
(3) ラクトース	3.7	mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	3	mg

上記(1)～(4)を混合し、ゼラチンカプセルに充填

半轴例3

(1) 参考例化合物21	50	mg
(2) トウモロコシ油	100	mg
合計	150	mg

上記(1)および(2)を混合し、ソフトカプセルに充填し、ソフトカプセル鋼を鋳造。

【0048】字除例

以下に記載の遺伝子操作法は、成書（マニアティス（Maniatis）ら、モレキュラー・クローニング、コールドスプリングハーバーラボラトリー（ColdSpringHarborLaboratory）、1989年）に記載されている方法もしくは該書の添付プロトコルに記載されている方法に従っ

【0047】

計
割を得た。

計 120 mg
カプセル剤を得た。

\bar{m}	150	mg
-----------	-----	----

ヒトアデノシンA3レセプターのクローニング
ヒト脳cDNAから自他公知のPCR法でアデノシンA3レセプター遺伝子のクローニングを行った。ingの脳cDNA(東洋紡,UTK-Clone cDNA)を鋳型とし、サルバトール(Salvatore)から報告されたプライマーをベースとして、オプザリシヨナルクダゲム オブサイエンス オブザユナイテッドステイツ オブアメリカ、90

巻, 10365頁 (1993年) (Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 90, 10365 (1993)) としているアデノシ/A3レセプター遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット 5'-CGCTCTTAGACAAGATGCGCCAAAGAACAGCACTGCG-3' と 5'-CGGGGTCTGCAGCACTACTCAGAAATTCCTCTCTCAATGCG-3' を各50pmolずつ添加し, Takala LA PCR Kit Ver.2 (宝酒造) を使用して, PCR反応をDNAサーマルサイクラー480 (パーキンエルマー) にて行った (反応条件: 95°Cで1分間, 66°Cで1分間, 75°Cで2分間を35サイクル)。そのPCR産物をアガロースゲル電気泳動し, 1.0 kbのDNA断片を回収した後, Orignal TA Cloning Kit (ファコ社) を用いて, アデノシ/A3レセプター遺伝子をクローニングした。次に, 得られたプラスミドを制限酵素Xba I (宝酒造) で消化した後, T4 DNAポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化した。さらに, Sal I (宝酒造) で消化することでアデノシ/A3レセプター遺伝子の断片を得た。

【0049】ヒトアデノシ/A3レセプター発現用プラスミドの作製

特開平5-076385号公報に記載のマウスミローマF10 (H101/63 (IFO登録番号: 50237, FFRMBP登録番号: 31411) より得られたF10.4.11に由来するSRαポリーマーをEco I (宝酒造) で消化して平滑化した後, Eco R I (宝酒造) で消化したpCIベクター (プロメーガ) に DNA Ligation kit (宝酒造) で連結して, pCI-SRαを作製した。次に, このpCI-SRαをCfa I (宝酒造) で消化後, T4 DNAポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化した。その一方で, pGFP-C1 (東洋紡) をBsu 361 (第一化学製品) で消化した後, T4 DNAポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化した。1.63 kbのDNA断片を得、両者をDNA Ligation kit (宝酒造) で連結し, 大腸菌JM109のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミドpMSRα-neoを得た。次に, pMSRα-neoをEco R I (宝酒造) で消化した後, T4 DNAポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化した。さらに, Sal I (宝酒造) で消化して得られた, 1.4 kbのDNA断片と前述のアデノシ/A3レセプター遺伝子の断片を混合し, DNA Ligation kit (宝酒造) で連結して, 大腸菌JM109のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミドpA3SRαを得た。

ヒトアデノシ/A3レセプター発現用プラスミドのCH10 (dH10) 細胞への導入と発現
10% ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含むハムF12培地 (日本製薬) でテッシュカルチャーフラ

グ (dH10) 細胞を0.5g/Lトリプシン-0.2g/L EDTA (ライフテックオリエンタル) で調製した後, 細胞をPBS (ライフテックオリエンタル) で洗浄して遠心 (1000rpm, 5分) し, PBSで懸濁した。次に, ジェンバルサー (バイオラッド社) を用いて, 下記の条件に従って, DNAを細胞に導入した。即ち, 0.4cmギャップのペルベットに8×10⁶細胞と10μgのヒトアデノシ/A3レセプター発現用プラスミドpA3SRαを加え, 電圧0.25kV, キャパシタンス960μF下でエレクトロポレーションした。その後, 細胞を10% ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し, 24時間培養し, 再び細胞を調製して遠心し, 次に, ジェネティシン (ライフテックオリエンタル) を500μg/mlになるように加えた10% ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し, 1.0×10⁶細胞/mlとなるように希釈して60ウェルプレート (ベクトンディキンソン) に懸濁して, ジェネティシン耐性株を得た。次に, 得られたジェネティシン耐性株を24ウェルプレート (ベクトンディキンソン) で培養した後, 耐性株の中からアデノシ/A3レセプター発現細胞を選択した。即ち, 50nMの1-AB-NECA (アマーシャム) をリガンドとして添加したアッセイバッファー1 (0.125BSA, 0.25mM HEPES, 1μM-mg ベアスタチンと30μg/mlロイペプチンを含む) HBS (和光純薬) 中で1時間反応を行い, アッセイバッファー1で洗浄後, リガンドで放射活性を測定することで, リガンドが特異的に結合した細胞, A3AR/CH10株を選択した。

【0050】アデノシ/A3レセプター発現細胞の細胞膜成分の調製

このようにして得られたA3AR/CH10株を10% ウシ胎児血清を含むハムF12培地で2日間培養した後, 0.02% EDTA含有ハムF12培地で制がし, 遠心分離で細胞を回収し, アッセイバッファー1 (30 mM トリス-塩酸 (pH 7.5), 1mM EDTA, 10 mM 塩化マグネシウム, 0.25mM HEPES, 1μg/ml ベアスタチン, 20μg/ml ロイペプチン) に懸濁し, ポリトロンホモジナイザー (ビートルIT 3000, KINEMATICA AG) にて2000rpmで20秒間を3回処理することで細胞を破砕した。細胞破砕後, 2000rpmで10分間遠心分離して, 膜成分を含む上清を得た。その上清を遠心分離機 (モデル48-70M, ローター7011, ベックマン) 3000rpmで1時間遠心分離して, 膜成分を含む沈殿物を得た。次に, 沈殿物を2ml/L アデノシ/A3レセプターアミナーゼ (ペーリンガーマンハイム) を含むアッセイバッファー1に懸濁して, 30°Cで30分間処理した後, 再度, 上記と同様にして遠心分離し, 膜成分を含む沈殿物を得た。

【0051】参照化合物の評価

96ウェルマイクロプレートに100μg/mlの膜成分と各濃度の参照化合物を含んだアッセイバッファー1にリガンドである1-AB-NECA (アマーシャム) を10n

ACになるように添加し、室温で1時間反応した。次に、セルノーベスター（バックード）を使用して反応液を過剰することで膜成分をユニフィルターGF/C（バックード）に移し、冷却した50mM Tris バッファー（pH7.5）で3回洗浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシンター（バックード）をフィルターに加え、トッパカウンター（バックード）で放射活性を計測し、[3H]-NTPにAの膜成分への結合量を50%にまで減少させるのに必要な化合物の濃度（ IC_{50} ）をPRISM 2.0（グラフィック ソフトウェア）にて算出した。

【0052】アデノシンA3受容体拮抗作用における化合物の IC_{50} 値を表1に示す。

【表1】

参考例化合物番号	IC_{50} (nM)
6	16.0
17	73.5
21	10.1
31	0.7
47	285.9
51	21.0
53	73.1

この結果より、本発明の化合物【1】は、優れたアデノ

配列：

CGCCTCTAGA CAGATGCC CACACAGCA CTGC 34

配列番号（SEQ ID NO）：2

配列の長さ（SEQUENCE LENGTH）：34

配列の型（SEQUENCE TYPE）：nucleic acid

鎖の数（STRANDEDNESS）：single

配列：

CGGGGTGAC ACTACTAGA ATTCTTCTCA ATGC 34

【0054】

【発明の効果】本発明の化合物【1】は、アデノシンA3受容体に対して強力な拮抗作用などを有し、例えば、

シンA3受容体拮抗作用を有することがわかる。

【0053】

【配列表】

配列番号（SEQ ID NO）：1

配列の長さ（SEQUENCE LENGTH）：34

配列の型（SEQUENCE TYPE）：nucleic acid

鎖の数（STRANDEDNESS）：single

トポロジー（TOPOLOGY）：linear

配列の種類（NUCLEIC ACID TYPE）：other nucleic acid (synthetic DNA)

トポロジー（TOPOLOGY）：linear

配列の種類（NUCLEIC ACID TYPE）：other nucleic acid (synthetic DNA)

虚血性疾患に対する脳および心臓の保護剤などとして有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶	識別記号	FI	
A61K 31/00	629	A61K 31/00	629
31/505		31/505	
31/53		31/53	
// C07D 251/18		C07D 251/18	Z
251/50		251/50	D
251/70		251/70	F
403/04	209	403/04	209
	231		231
	233		233